

Underlag för beslut i landstingen

Kyprolis (karfilzomib)

Pulver till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Kyprolis i kombination med dexametason vid behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling.

Datum för expediering av underlag: 2016-12-15

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserade på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Johansson (medicinsk utredare) och Stefan Odeberg (hälsoekonom).

Kliniska experter: Kristina Carlson, överläkare, sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala och Max Flögegård, överläkare, medicinkliniken Falun. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Amgen AB

Diarienummer: 2018/2016

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Multipelt myelom är en malign tumörsjukdom i benmärgen. Skelettsmärter är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutsymtomet. Andra symtom kan vara återkommande bakteriella infektioner och trötthet till följd av anemi. 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år och medianåldern vid diagnos är 71 år.
- Sjukdomen är idag inte möjlig att bota, men patienter kan leva många år med myelom, med olika typer av behandling i perioder. Medianöverlevnaden efter diagnos är 5,8 år för patienter 60-69 år och 3,6 år för patienter 70-79 år.
- Kyprolis (karfilzomib) tillhör gruppen proteasomhämmare och är i kombination med Revlimid (lenalidomid) och dexametason eller enbart dexametason indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som fått minst en tidigare behandling. Denna utvärdering behandlar dock endast kombinationen med enbart dexametason.
- TLV gör bedömningen att svårighetsgraden av sjukdomen är mycket hög.
- TLV anser att kombinationen Velcade (bortezomib)+dexametason är ett rimligt jämförelsealternativ.
- Kyprolis har undersökts i en huvudstudie (ENDEAVOR) på 929 patienter med multipelt myelom, vars sjukdom tidigare behandlats men som nu åter är i behov av behandling. I denna studie jämfördes Kyprolis i kombination med dexametason med Velcade och dexametason. Median progressionsfri överlevnad var 18,7 månader för Kyprolisarmen jämfört med 9,4 månader i Velcdearmen (HR=0,533 (KI: 0,437-0,651)). Median total överlevnad har ännu inte uppnåtts (HR=0,805 (KI: 0,646-1,003)).
- TLV utgår från en kostnad i underhållsdos om [-----] kronor per månad för Kyprolis och [-----] kronor per månad för Velcade.
- Företagets hälsoekonomiska modell bygger på effektdata från ENDEAVOR-studien som extrapoleras under en tidshorisont på 30 år.
- TLV har flera invändningar mot företagets analys, framför allt mot extrapolering av totalöverlevnad. TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår med de mest relevanta antagandena är drygt 3 000 000 kronor i företagets modell.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i den framtida relativa totalöverlevnaden mellan Kyprolis+dexametason och Velcade+dexametason.
- TLV avser att återkomma med en förnyad analys baserad på en reviderad hälsoekonomisk modell från företaget.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	2
2	Medicinskt underlag Kyprolis	2
2.1	Multipelt myelom	2
2.2	Läkemedlet.....	3
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	4
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	10
3.1	Effektmått	10
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
4	Resultat	18
4.1	Företagets grundscenario.....	18
4.2	TLV:s grundscenario.....	18
4.3	Budgetpåverkan.....	20
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	20
6	Den etiska plattformen.....	21
7	Bilaga 1. Kompletterande figurer.....	22

1 Bakgrund

Under våren 2016 utvärderades kostnadseffektiviteten för Kyprolis i kombination med Revlimid (lenalidomid) och dexametason vid multipelt myelom. TLV bedömde då att kostnaden per vunnet QALY för tilläggsbehandling med Kyprolis jämfört med behandling med enbart Revlimid och dexametason med de relevanta antagandena uppgick till 2,5 miljoner kronor i företagets modell.

NT-rådets rekommendation till följd av den utvärderingen var att avstå från trippelbehandling med Kyprolis.

Denna utvärdering utvärderar kostnadseffektiviteten för Kyprolis i kombination med enbart dexametason vid samma indikation.

2 Medicinskt underlag Kyprolis

2.1 Multipelt myelom

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade från de nationella riktlinjerna för myelom¹.

Myelom (multipelt myelom) är en malign tumörsjukdom i benmärgen orsakad av tillväxt av plasmaceller. Tumörcellerna producerar ett monoklonalt immunoglobulin som kan detekteras i serum eller urin, en så kallad M-komponent. Myelomcellerna producerar cytokiner som orsakar nedbrytning av skelettet, vilket leder till skelettsmärtor som är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutsymtomet. Ytterligare en följd är en störd blodnybildning, vilket kan leda till anemi. En annan konsekvens är nedsättning av immunförsvaret, vilket kan orsaka återkommande bakteriella infektioner. Trötthet, som också är ett vanligt symtom, kan bero på anemi, försämrad njurfunktion eller elektrolytrubbning.

Sjukdomen föregås sannolikt alltid av ett stadium med M-komponent utan tecken till myelom, så kallad MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans). MGUS är betydligt vanligare än myelom med en prevalens på cirka 3 procent hos individer över 50 år. Ungefär 1 procent av personer med MGUS utvecklar myelom eller någon annan närbesläktad sjukdom varje år. Det finns för närvarande inga kända metoder som kan hindra eller fördröja övergång av MGUS till myelom.

Myelom är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen med en incidens på cirka 6 per 100 000 invånare och år, vilket innebär att cirka 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år. Sjukdomen utgör cirka 1 procent av alla tumörer och 15 procent av alla hematologiska tumörer. Myelom är ovanligt före 40-årsåldern och incidensen ökar snabbt med stigande ålder. Medianålder vid diagnos är 71 år (70 år för män och 73 år för kvinnor)². Sjukdomen upptäcks inte sällan av en slump i samband med annan provtagning. Andelen av myelompatienterna som har asymtomatiskt myelom vid diagnos uppgår till 14 procent.

Myelomsjukdomen är idag inte möjlig att bota, men patienter kan med behandling i perioder leva många år. Behandlingen har förbättrats kraftigt under de senaste 15 åren, med tillkomst av flera nya moderna läkemedel i behandlingsarsenalen. Detta har lett till att överlevnaden vid myelom har förbättrats. Medianöverlevnaden efter diagnos är 5,8 år för patienter 60-69 år och 3,6 år för patienter 70-79 år² (både asymtomatiska och symtomatiska myelom inkluderade).

¹Myelom, Nationellt Vårdprogram, Regionala cancercentrum 2016 http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/varldprogram/nvp-myelom_160615.pdf

² Myelom. Nationell rapport för anmälningar 2008-2013 och ett-årsuppföljning av 2008-2012 från nationellt kvalitetsregister för myelom. December 2015. www.sfhem.se/upl/files/123458.pdf

Totalprevalensen var år 2011 1 651 män och 1 362 kvinnor³, men prevalensen kan förväntas öka de närmaste åren till följd av användningen av nya effektiva läkemedel.

2.2 Läkemedlet

Läkemedlet Kyprolis (pulver till infusionsvätska, lösning) innehåller den aktiva substansen karfilzomib och godkändes den 26 maj 2016 av EMA⁴ för kombinationen med dexametason för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som fått minst en tidigare behandling. Kyprolis är sedan den 19 november 2015 även godkänt för behandling i kombination med lenalidomid och dexametason för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som fått minst en tidigare behandling.

Kyprolis är klassificerat som sär-läkemedel.

2.2.1 Indikation

Kyprolis har följande indikation: ”Kyprolis i kombination med antingen lenalidomid och dexametason eller enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling.”

I denna utvärdering granskas endast kombinationen med enbart dexametason.

2.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Kyprolis, karfilzomib, är en proteasomhämmare. Den blockerar proteasomet, ett system i cellerna som bryter ned proteiner när de inte längre behövs. Om proteinerna i cancercellerna inte bryts ner av proteasomet ansamlas de i cellerna, som till sist dör. Därmed hämmas cancers tillväxt.

2.2.3 Dosering/administrering

När Kyprolis ges i kombination med dexametason utan lenalidomid administreras det intravenöst som en 30 minuter lång infusion, under två på varandra följande dagar, varje vecka i tre veckor (dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16), vilket följs av en 12 dagars återhämningsperiod (dag 17 till 28). Varje 28-dagarsperiod betraktas som en behandlingscykel.

Kyprolis administreras med en startdos på 20 mg/m² (maxdos 44 mg) dag 1 och 2 i cykel 1. Om denna dos tolereras ökas dosen från och med dag 8 i cykel 1 till 56 mg/m² (maxdos 123 mg).

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills patienten drabbas av oacceptabel toxicitet.

När Kyprolis administreras i kombination med dexametason, administreras dexametason 20 mg peroralt eller intravenöst på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 och 23 i 28-dagarscyklerna. Dexametason ska administreras 30 minuter till 4 timmar före Kyprolis.

³<https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19108/2013-6-5.pdf>

⁴ European Medicines Agency

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationerna nedan är, om inget annat anges, tagna från Nationella vårdprogrammet för myelom (2016)⁵.

Kyprolis ska enligt indikation användas i andra linjen och senare, det vill säga vid relaps (återfall) och refraktär sjukdom, varför endast dessa delar tas upp nedan.

Behandling vid relaps och refraktär sjukdom

I första hand rekommenderas deltagande i kliniska studier.

Valet av behandlingsregim vid relaps och refraktär sjukdom är beroende av flera faktorer; bland andra patientens ålder och samsjuklighet, respons på och eventuella biverkningar av tidigare behandling samt hur aggressiv relapsen är. I riktlinjerna nämns talidomid-, bortezomib- och lenalidomidbaserade behandlingar, bendamustin samt kombinationer av dessa.

Första återfall med långsam M-komponentstegring utan symtom

- Lång första platåfas⁶ (>12 månader) - Avvakta med behandling men följ patienten månatligen. När behandling bedöms indicerad, starta med samma behandling som i första linjen om den var vältolererad.
- Kort första platåfas (< 12 månader) – Som ovan. När behandling inleds, byt behandling, och starta innan tecken till ROTI⁷. Kan kräva behandling med tredrogkombination.
- Återfall under pågående behandling – Byt till annan behandlingstyp med nya läkemedel.

Första återfall med snabb M-komponentstegring och eller progredierande symtom

- Starta behandling snabbt. Välj annan behandling än den som gavs vid första linjen. Tredrogkombination bör övervägas. Vid tidigt återfall och snabb kinetik bör underhållsbehandling övervägas.
- Om det rör sig om en ung välmotiverad patient kan man efter individuell bedömning överväga allogen transplantation.

Senare återfall

- Man kan med fördel upprepa tidigare framgångsrik behandling. Hos patienter som fått flertalet behandlingslinjer och där sjukdomen är avancerad bör fokus läggas på livskvalitet. Hos patienter med flera återfall inom 2 år efter diagnos är prognosen dålig och det kan vara motiverat att behandla till progress. Patienter med progress på lenalidomid och bortezomib kan vara kandidater för bendamustin, pomalidomid eller kliniska studier med nya droger. Man kan ta kontakt med en myelomexpert angående möjligheten att behandla med icke-registrerade läkemedel. Ge om möjligt kombinationsbehandling, ompröva behandlingen tidigt och byt preparatgrupp.

⁵ Myelom, Nationellt Vårdprogram, Regionala cancercentrum 2016 http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/varprogram/nvp-myelom_160615.pdf

⁶ Platåfas definieras som stabil M-komponent under 3 på varandra följande mätningar med minst en månads mellanrum.

⁷ ROTI (related organ or tissue impairment) orsakade av myelom: hyperkalcemi, njursvikt, anemi och skelettförändringar.

Underhållsbehandling

- Underhållsbehandling bör övervägas till patienter med tidigt eller aggressivt återfall. Mest erfarenhet finns av lenalidomid, talidomid och bortezomib.

4-länsgruppens bedömningsrapport⁸

4-länsgruppens bedömningsrapport för Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason anger följande vad gäller dagens behandling vid relaps och refraktär sjukdom.

Behandling vid relaps och refraktär sjukdom

”Relaps definieras som att ”sjukdomen progredierat och åter blivit symptomgivande efter att patienten tidigare svarat på behandling med god sjukdomskontroll”. Optimal behandling efter första progress av sjukdomen är betydelsefull eftersom tiden efter progression statistiskt är patienternas längsta överlevnadsfas. Det finns ett antal behandlingsstrategier och flera nya läkemedel har introducerats under det senaste decenniet, vilket ökat överlevnaden, men generellt saknas fas III-studier där nya läkemedel jämförs mot standardbehandling. De nya immunomodulerarna (talidomid och lenalidomid) samt bortezomib vid relaps är studerat framför allt på patienter som inte fått dessa preparat vid primärbehandlingen. Det finns dock studier som visar att patienter som relapserat kan svara igen på samma behandling.

Talidomid+dexametason samt bortezomib+dexametason är behandlingsregimer vid relapserande myelom. Kombinationen lenalidomid+dexametason förefaller ha något större behandlingseffekt (response rate cirka 60 procent) och utgör idag standardbehandling vid relaps. Trippelbehandlingar med bortezomid+talidomid+dexametason eller bortezomib+lenalidomid+dexametason är effektiva kombinationer som sannolikt kan öka response rate⁹ och överlevnad ytterligare. Pomalidomid (godkänd 2013) är en immunomodulerare närbesläktad med talidomid och lenalidomid, som är godkänd för behandling av relapserande/refraktärt myelom där behandlingsregimer med lenalidomid och bortezomib redan prövats. Användningen av pomalidomid är än så länge liten.”

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget jämför i sin analys Kyprolis i kombination med dexametason med Velcade i kombination med dexametason. De anger att detta är en rekommenderad och vanlig kombination vid aktuell indikation och patientkategori. Det finns även en direkt jämförande studie (ENDEAVOR) i vilken effekten av dessa undersöks.

TLV:s bedömning: TLV anser att kombinationen Velcade+dexametason är ett rimligt jämförelsealternativ, vilket stöds av det nationella vårdprogrammet, beskrivningen av dagens behandling i 4-länsgruppens bedömningsrapport samt våra kliniska experter. Dock kan även andra kombinationer (framför allt trippelkombinationer) baserade på Velcade ses som relevanta jämförelsealternativ. Någon sådan utvärdering omfattas dock inte av denna rapport.

⁸ http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Carfilzomib-vid-myelom-tidig-bedomningsrapport-151007.pdf

⁹ Svarsfrekvens

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning:

Multipelt myelom leder till komplikationer i flera olika organ, till exempel anemi, smärtor, infektionskänslighet, och njurpåverkan. Risken för nedsatt livskvalitet och förtida död för patienter med multipelt myelom är stor. Medianöverlevnaden efter diagnos är 5,8 år för patienter 60-69 år och 3,6 år för patienter 70-79 år¹⁰ (både asymtomatiska och symtomatiska myelom inkluderade). Det finns ingen botande behandling. Målet med behandlingen är att kontrollera sjukdomen, öka livskvaliteten och förlänga överlevnaden. TLV gör bedömningen att då patienterna nått det stadium då behandling krävs är svårighetsgraden av sjukdomen mycket hög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Kyprolis i kombination med dexametason för behandling av patienter med recidiverande multipelt myelom – studie 2011-003 (ENDEAVOR)¹¹.

Metod

Säkerhet och effekt av karfilzomib (Kyprolis) i kombination med dexametason har utvärderats i en fas 3, randomiserad, öppen multicenterstudie av karfilzomib plus dexametason jämfört med bortezomib (Velcade) plus dexametason. Totalt 929 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 behandlingslinjer rekryterades och randomiserades (464 i Kyprolisarmen, 465 i Velcdearmen).

Studien utvärderade karfilzomib vid en initial dos på 20 mg/m², vilken ökades till 56 mg/m² på dag 8 i cykel 1 och administrerades som en 30 minuter lång infusion två gånger per vecka i 3 av 4 veckor fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Patienterna som randomiserades till Velcdearmen fick bortezomib antingen intravenöst (n=108) eller subkutant (n=357) i dosen 1,3 mg/m² dag 1,4,8 och 11 i en 21-dagarscykel. Behandlingen pågick till progression eller oacceptabel toxicitet. Patienter uteslöts från prövningen enligt följande exklusionskriterier: perifer neuropati av grad 3 eller 4, alternativt grad 2 med smärta, kreatininclearance <15 ml/min, NYHA klass III till IV hjärtsvikt, myokardinfarkt inom de senaste 4 månaderna eller de med vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) <40%. Studiens urvalskriterier tillät rekrytering av patienter som tidigare hade behandlats med karfilzomib (n=3) eller bortezomib (n=502) så länge som patienterna hade uppvisat åtminstone partiell respons (PR) vid den tidigare behandlingen, inte hade avbrutit behandlingen på grund av toxicitet och som inte hade behandlats med dessa proteasomhämmare inom de senaste 6-månaderna.

Demografi och basnivåparametrar var välmatchade mellan de två armarna, inklusive tidigare behandling med bortezomib (54%), tidigare behandling med lenalidomid (38%), lenalidomidrefraktära (25%) ålder (65 år, intervall 30-89 år), kön (52% män i Kd, 49% i Vd), ECOG-funktionsstatus (48% resp. 50% med ECOG 0 i Kd resp. Vd, 45% resp. 44% med funktionsstatus 1), genetiska högriskmutationer innefattande de genetiska subtyperna t(4;14), t(14;16) eller deletion 17p i plasmacellerna (21% resp. 24%), genetiska mutationer av okänd risk, vilket innefattade försökspersoner med resultat som inte samlades in eller inte analyserades (12% resp. 6%) samt ISS-stadium II-III vid behandlingsstart (56%).

¹⁰ Myelom. Nationell rapport för anmälningar 2008-2013 och ett-årsuppföljning av 2008-2012 från nationellt kvalitetsregister för myelom. December 2015. www.sfhem.se/upl/files/123458.pdf

¹¹ Dimopoulos M et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27-38

Resultat

Median behandlingstid var 39,9 veckor i Kyprolisarmen och 26,8 veckor för Velcadearmen.

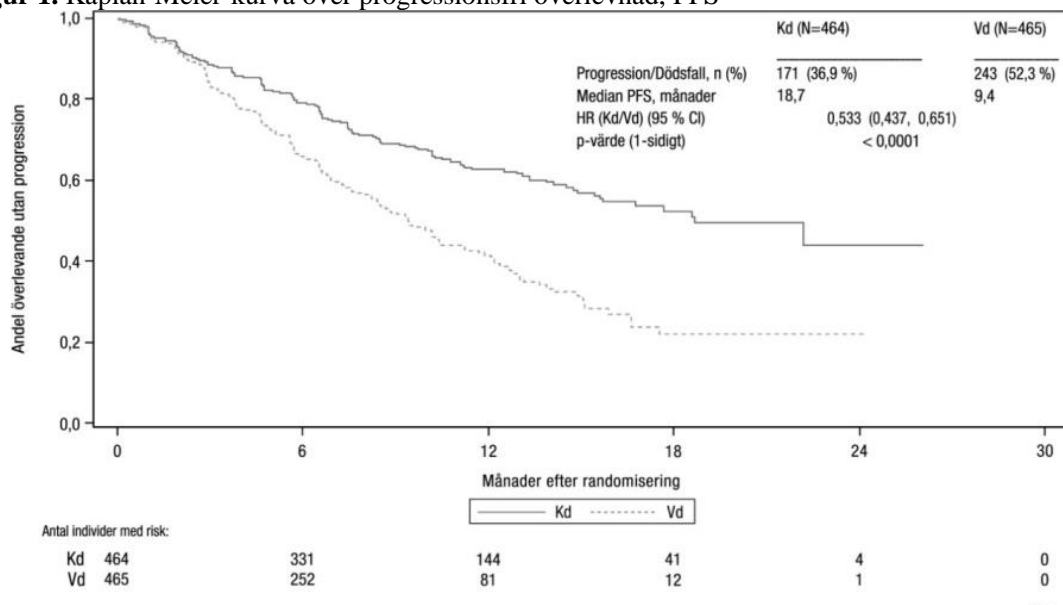
Progressionsfri överlevnad

Patienter i Kyprolisarmen uppvisade en median progressionsfri överlevnad (PFS) på 18,7 månader jämfört med 9,4 månader för patienterna i Velcadearmen, (HR=0,53, 95% CI: 0,44-0,65, 1-sidigt p-värde <0,0001). De positiva PFS-resultaten i Kyprolisarmen observerades konsekvent i samtliga subgrupper, inklusive patienter ≥ 75 år (n=143), patienter med genetiska högriskmutationer (n=210) och patienter med kreatininclearance på 30-<50 ml/min vid behandlingsstart (n=128).

Hos patienter som tidigare hade behandlats med bortezomib (54%) var median PFS 15,6 månader i Kyprolisarmen jämfört med 8,1 månader i Velcadearmen (HR=0,56, 95% CI= 0,44-0,73), ORR var 71,2% jämfört med 60,3%. Liknande PFS-resultat observerades för patienter som tidigare hade behandlats med bortezomib (HR 0,56, 95% CI: 0,44-0,73) och patienter som inte hade behandlats med bortezomib (HR 0,48, 95% CI: 0,36-0,66).

Hos patienter som tidigare hade behandlats med lenalidomid (38%) var median PFS 12,9 månader i Kyprolisarmen jämfört med 7,3 månader i Velcadearmen (HR = 0,69, 95% CI = 0,52-0,92), ORR var 70,1% jämfört med 59,3%. Hos patienter som var refraktära mot lenalidomid (25%) var median PFS 8,6 månader i Kyprolisarmen jämfört med 6,6 månader i Velcadearmen (HR = 0,80, 95% CI = 0,57-1,11).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad, PFS



Total svarsfrekvens

Total svarsfrekvens (ORR¹²) var ett av de sekundära effektmåten. Behandling med Kyprolis resulterade i en signifikant bättre ORR jämfört med Velcade (76,9% vs 62,6%, p<0,0001). Mycket bra partiell respons (VGPR) eller bättre uppnåddes av 54 procent i Kyprolisarmen och 29 procent i Velcadearmen. Motsvarande siffror för komplett respons (CR) eller bättre var 13 procent respektive 6 procent.

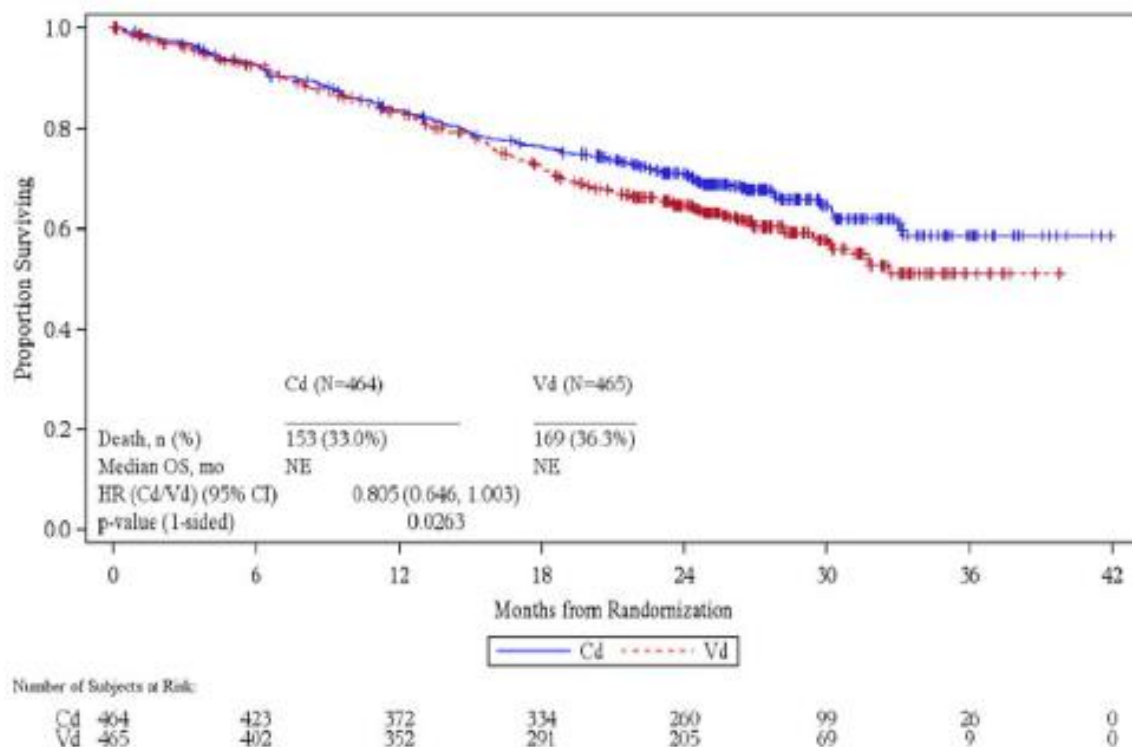
¹² Overall Response Rate, definierat som andelen patienter vars bästa svar under studietiden var partiell respons (PR) eller bättre, enligt IMWG-URC.

Total överlevnad, OS

Vid den senaste analysen (3 mars 2016) hade 153 (33%) av försökspersonerna i Kyprolisarmen och 169 (36,3%) av försökspersonerna i Velcdearmen avlidit. Median OS uppnåddes därmed inte för vare sig Kyprolis eller Velcade, med en median uppföljningstid på 27,3 respektive 26,2 månader. Hasardkvoten var 0,805 (95% CI 0,646-1,003; p=0,0263). Se figur 2.

En andra interimspanalys är planerad efter ca 304 events (kvartal 4 2016), och finala resultat väntas efter 496 events, vilket förväntas ske någon gång under 2018.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad, OS (interimspanalys; 3 mars 2016)



Oönskade händelser i den kliniska studien

Biverkningar av särskilt intresse redovisas i tabell 1. Andelen patienter med biverkningar av grad 3 eller högre var större i Kyprolisarmen än i Velcdearmen; 78,8% vs 69,3%. De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 i Kyprolisarmen var anemi (14% av patienter i Kyprolisarmen vs 10% i Velcdearmen), hypertension (9% vs 3%), trombocytopeni (8% vs 9%) och pneumoni (7% vs 8%). Andelen patienter som hade perifer neuropati av grad 2 eller högre var signifikant högre i Vd än i Kd (33,1% vs 6,5%). Andelen som avbröt studien på grund av biverkningar var liknande i de båda armarna; 25,3% i Kyprolisarmen vs 23,7% i Velcdearmen.

Tabell 1. Biverkningar av särskilt intresse

	Carfilzomib group (n=463)				Bortezomib group (n=456)			
	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Peripheral neuropathy*	77 (17%)	10 (2%)	0	0	198 (43%)	36 (8%)	1 (<1%)	0
Acute renal failure†	19 (4%)	15 (3%)	3 (<1%)	1 (<1%)	10 (2%)	11 (2%)	1 (<1%)	0
Cardiac failure‡	16 (3%)	17 (4%)	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (1%)	5 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Pneumonia	9 (2%)	30 (6%)	1 (<1%)	1 (<1%)	12 (3%)	33 (7%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Ischaemic heart disease§	4 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Pulmonary hypertension	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0

Data are n (%). *Peripheral neuropathy included (in descending order of frequency): peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, neuralgia, decreased vibratory sense, polyneuropathy, sensory loss, amyotrophy, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, sensory disturbance, and toxic neuropathy. †Acute renal failure included (in descending order of frequency): acute renal failure, renal failure, renal impairment, acute prerenal failure, anuria, oliguria, and prerenal failure. ‡Cardiac failure included (in descending order of frequency): cardiac failure, ejection fraction decreased, pulmonary oedema, acute cardiac failure, congestive cardiac failure, acute pulmonary oedema, acute left ventricular failure, chronic cardiac failure, cardiopulmonary failure, hepatojugular reflex, right ventricular failure, and left ventricular failure. §Ischaemic heart disease included (in descending order of frequency): angina pectoris, acute coronary syndrome, myocardial infarction, increased troponin T, coronary artery disease, increased troponin I, acute myocardial infarction, myocardial ischaemia, and cardiomyopathy stress. ||Pulmonary hypertension included (in decreasing order of frequency): pulmonary hypertension, right ventricular failure, and pulmonary arterial hypertension.

Biverkningar enligt produktresumén

De mest allvarliga biverkningarna som kan förekomma vid behandling med Kyprolis är hjärttoxicitet, lungpåverkan, pulmonell hypertention, andnöd, hypertoni inklusive hypertensiv kris, akut njursvikt, tumörllyssyndrom, infusionsreaktioner, trombocytopeni, levertoxicitet, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) och trombotisk trombocytopen purpura (TTP)/hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS). Vid kliniska studier förekom hjärttoxicitet och andnöd tidigt under behandlingen med Kyprolis. De vanligaste biverkningarna (förekom hos >20% av försökspersonerna) var anemi, trötthet, diarré, trombocytopeni, illamående, feber, andnöd, luftvägsinfektion, hosta och perifert ödem.

Efter inledande karfilzomibdoser på 20 mg/m² ökades dosen till 27 mg/m² i studie PX-171-009 och till 56 mg/m² i ENDEAVOR. En tvärstudie som jämförde biverkningarna i Kyprolisarmen i ENDEAVOR med KRd-armen (Kyprolis, lenalidomid och dexametason) i studie PX-171-009 tyder på att det kan finnas ett potentiellt dosberoende för följande biverkningar: hjärtsvikt (Kd 8,2%, KRd 6,4%), andnöd (Kd 30,9%, KRd 22,7%), hypertoni (Kd 25,9%, KRd 15,8%) och pulmonell hypertoni (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

TLV:s bedömning:

I studien sker behandling i båda behandlingsarmarna till progression alternativt oacceptabel toxicitet. I klinisk praxis uppfattar TLV att behandling till platå är mer vanligt förekommande, men att en trend ses mot att behandling mer och mer sker till progression. I den godkända doseringen för Velcade rekommenderas att patienter som svarar men inte uppnår fullständig remission ska få totalt 8 behandlingscykler, där varje cykel är tre veckor. Det är osäkert hur den i klinisk praxis genomsnittligt kortare behandlingen påverkar effekt och biverkningar.

Enligt TLV:s kliniska experter är patienternas genomsnittliga förväntade ålder vid behandling med Kyprolis uppskattningsvis tre till fem år högre än i den kliniska studien.

TLV:s experter bedömer att andelen exponerade för tidigare behandlingar, framför allt bortezomib, i klinisk praxis troligtvis är högre än vad som är fallet i ENDEAVOR.

I övrigt bedöms studien vara representativ för svenska förhållanden.

3 Hälsoekonomi

Det finns ingen publicerad hälsoekonomisk analys av Kyprolis+dexametason där både kostnader och effekter ingår. Företaget har skickat en hälsoekonomisk modell till TLV för att utvärdera kostnader och effekter i samband med behandling med Kyprolis+dexametason mot multipelt myelom. Jämförelsealternativ i analysen är behandling med Velcade+ dexametason.

Analysen bygger på en partition-survival-modell med tre hälsotillstånd: progressionsfri överlevnad, progredierat tillstånd och död. Vid varje tidsperiod avläser modellen hur stor andel av patienterna som befinner sig i respektive hälsotillstånd.

Modellens cykler är fyra veckor långa, vilket avspeglar längden på den kliniska behandlingscykeln.

Patientkaraktäristika utgår från ENDEAVOR, vilket bland annat innebär att medianåldern är 65 år och över 90 procent har antingen ECOG-status 0 eller 1.

Tidsperspektivet är patientens livstid eller som mest 30 år.

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s kliniska experter är patienternas genomsnittliga förväntade ålder vid behandling med Kyprolis uppskattningsvis tre till fem år högre än i den kliniska studien och i modellen. Den av företaget antagna överlevnaden kan därför vara överskattad.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Vid varje tidpunkt motsvarar patienterna i progredierat tillstånd andelen som inte längre är progressionsfria men som fortfarande är vid liv.

Modellering och extrapolering utgår för både PFS och OS från hasardkvoter, det vill säga sannolikheten att progrediera eller avlida vid ett visst tillfälle om patienten får Kyprolis dividerat med motsvarande sannolikhet om patienten får Velcade. Initialt modelleras Velcdearmen enligt en statistisk funktion. Därefter modelleras Kyprolisarmen i förhållande till Velcdearmen utifrån hasardkvoten.

PFS för Velcdearmen extrapoleras med en Weibullfunktion (se figur 3a). Företagets argument för att välja just den funktionen är att de bedömer den som mest realistisk och dessutom som konservativ. Därefter används en hasardkvot för perioden upp till ett år (0,54) och en annan för perioden efter ett år (0,28) under hela modellens tidshorisont för att modellera Kyprolisarmen. Anledningen till att företaget har olika hasardkvoter är att de bedömer att hasarderna inte är proportionella över hela tidsperioden. De två hasardkvoterna för PFS kommer från företagets modellering av data från ENDEAVOR.

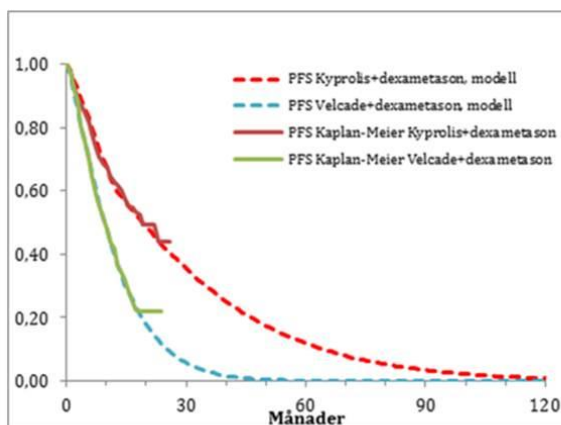
Modelleringen av OS, se figur 4a nedan, utgår från senaste dataanalysen (3 mars 2016) från ENDEAVOR. Studiedata för Velcadearmen extrapoleras upp till månad 48 med en Weibull-funktion. Anledningen till att företaget väljer en Weibullfunktion är att den enligt dem stämmer väl överens med annan studiedata¹³ för Velcade+dexametason, PANORAMA 1, som har längre uppföljningstid än ENDEAVOR (drygt fem år), (se figur 7 i bilaga 1). Patientkaraktäristika är liknande i de båda studierna.

Bortom 48 månader använder företaget observationsdata från ett brittiskt register, Clinical Practice Research Datalink (CPRD)¹⁴, för att estimerar överlevnaden i Velcadearmen. Registerdatan anpassas så att den avspeglar ENDEAVOR avseende ålder, könsfördelning och tid sedan diagnos. Anledningen till att företaget byter extrapoleringsmetod vid månad 48 är att de anser att CPRD är bättre anpassat till den långsiktiga datan i PANORAMA 1.

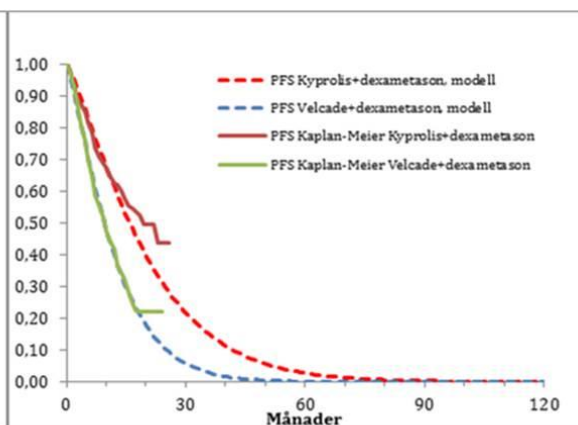
Företagets modell erbjuder också möjligheten att extrapolera studiedata från ENDEAVOR med en Weibull-, exponential- eller log-logistisk funktion under hela modellens tidshorisont utan att använda CPRD.

Under hela modellens tidshorisont (30) år antas det att sannolikheten att avlida vid ett visst tillfälle är lägre i Kyprolisarmen. De hasardkvoter företaget använder är 0,99 för det första året och 0,66 därefter, baserat på företagets bearbetning av patientdata från ENDEAVOR.

Figur 3a: PFS med företagets antagande



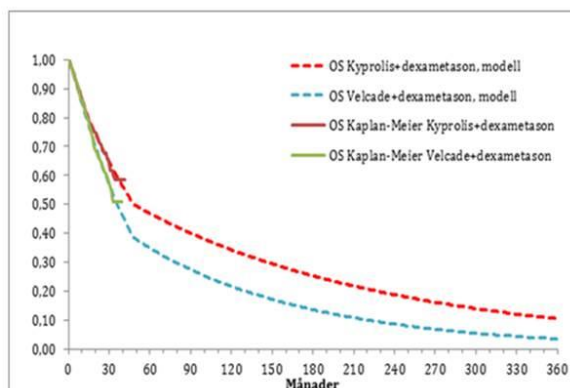
Figur 3b: PFS med TLV:s antagande



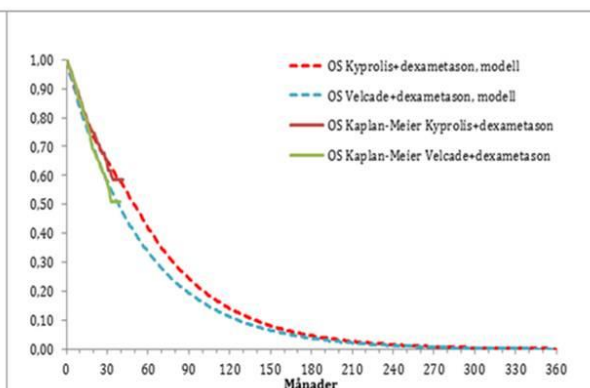
¹³ San Miguel J et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematology* 2016;3(11):e506-e515.

¹⁴ <https://www.cprd.com/home/>

Figur 4a: OS med företags antagande



Figur 4b: OS med TLV:s antagande



TLV:s bedömning: Hasardkvoten för PFS för ENDEAVOR, som den rapporteras i publikationen och i EMA:s rapport, är 0,53 (baserat på en uppföljningstid på 24 månader). Därför tycks det märkligt att de hasardkvoter företaget använder är 0,54 de första tolv månaderna och 0,28 därefter. Läkemedelsverket har i ett yttrande till TLV framfört metodmässiga invändningar mot det förfaringsättet. Den av företaget valda ansatsen förefaller dock ge bättre passform till Kaplan-Meier-data (se figur 3a och b) än om 0,53 används för hela tidsperioden. Då ska man dock beakta att senare delen av Kaplan-Meier-kurvan är osäker baserat på relativt få uppföljningsbara patienter. TLV väljer att i ett grundscenario använda hasardkvoten 0,53 under modellens hela tidshorisont.

TLV vill framhålla tveksamheter kring användandet av det brittiska registret CPRD vid extrapolering av OS. Det finns ingen information i CPRD om vilken behandlingslinje patienten befinner sig i eller vilka behandlingar de har fått. Trots att företaget matchat patientpopulationen från CPRD mot bakgrundskaraktäristika i ENDEAVOR (ålder, kön, diagnosår och tid sedan första diagnos) kan det finnas viss osäkerhet kring hur patienterna är behandlade. Att en viss tid gått sedan diagnos kan för en patient innebära en linjes framgångsrik behandling och god prognos medan det för en annan patient inneburit flera linjers behandling och mycket sämre prognos.

Företagets extrapolering med CPRD innebär ett antagande att sannolikheten att avlida sjunker markant fyra år efter att relapsbehandlingen initierades. TLV:s experter ser inte att ett sådant sjukdomsförlopp har någon klinisk rationalitet.

Det finns en nyligen publicerad långtidsuppföljning av en klinisk studie över patienter med relapsrad eller refraktär multipel myelombehandling (Orlowski et al¹⁵) med en uppföljning om åtta år som de modellerade data kan valideras mot. Patienterna gavs inledningsvis antingen Velcade i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin versus enbart Velcade. Efterföljande behandling gavs till 80 procent av patienterna och bestod av standardbehandling såsom dexametason, Talidomid och Revlimid. Den långsiktiga överlevnaden för Velcdearmen (se figur 8 i bilaga 1) är påtagligt lägre i studien av Orlowski et al än vad den är i företagets extrapolering med CPRD för patienter som fick Velcade i kombination med dexametason.

Företaget har invändningar mot att jämföra deras extrapolering med resultaten i studien av Orlowski et al med tanke på skillnader i studieupplägg. I studien av Orlowski et al har patienterna i större utsträckning behandlats i mer än en linje än vad som är fallet i ENDEAVOR (66 procent två eller fler linjer versus 50 procent två eller tre linjer). Andelen patienter som tidigare hade fått Revlimid och Talidomid var färre i Orlowski et al än i ENDEAVOR (47 procent versus 87 procent). I studien av Orlowski et al fick patienterna Velcade i max 8 cykler med möjlighet

¹⁵ Orlowski RZ et al. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer 2016;122(13):2050-6

till förlängning för patienter som svarade på behandling medan i ENDEAVOR fick patienterna Velcade till progression, dessutom i kombination med dexametason.

TLV:s experter identifierar två faktorer som underskattar överlevnaden i Orlowski et al. Dels att fler av patienterna hade fått två eller fler behandlingar i Orlowski et al än man kan förvänta sig vid behandling med Kyprolis+dexametason, dels att överlevnaden inom multipelt myelom har ökat till följd av bättre behandlingar sedan patienterna i Orlowski et al inkluderas i studien (december 2004 – mars 2006).

TLV vill dock väga detta mot att patienterna i Orlowski et al var betydligt yngre (median 62 år) än vad som TLV:s experter bedömer i genomsnitt kan förväntas vara fallet för de patienter i Sverige som behandlas i minst andra linjen med Kyprolis och dexametason eller Velcade och dexametason (68-70 år). Yngre patienter borde innebära att det, åtminstone på lång sikt, är längre överlevnad i studien av Orlowski et al än i företagets extrapolering och inte tvärtom som är fallet. Enligt rapport från det nationella kvalitetsregistret är ålder vid diagnos den kanske mest avgörande faktorn för överlevnaden i myelom.¹⁶

Långsiktig OS (2880 dagar; nästan åtta år) är i Orlowski et al cirka 15 procent. I företagets modell är OS vid samma tidsperiod med extrapolering utifrån studiedata 13 procent med Weibullfunktion, 18 procent med exponentialfunktion och 23 procent med log-logistisk funktion. Med företagets extrapolering utifrån CPRD är överlevnaden 27 procent vid detta skede.

Företaget har som kommentar till föregående stycke velat framhålla att en studie av Kumar et al¹⁷ där sexårsöverlevnaden för patienter som diagnostiserades under perioden 2006-10 var 51% medan den bara var 40% bland dem som diagnostiserades år 2001-2005. I åldern över 65 år var motsvarande uppgifter 56% versus 31%. De menar därför att en överlevnad efter 8 år som är 27 procent i Vd-armen är rimlig med tanke på att den var ca 15% i Orlowski et al.

En av TLV:s experter bedömer att Weibullfunktionen på åtta års sikt ger för låg överlevnad. Experter kan inte utifrån nuvarande kunskapsläge avgöra om exponential- eller den log-logistiska funktionen uppvisar den mest relevanta extrapoleringen i detta tidsperspektiv. Exponentialfunktionen äger den matematiska egenskapen att risken att avlida är konstant. Extrapolering med den log-logistiska funktionen innebär i det här fallet ett antagande att den momentana risken att avlida en viss månad sjunker ju äldre patienten blir. TLV bedömer att den log-logistiska funktionen därmed inte är sannolik.

Utifrån ovanstående information väljer TLV att extrapolera OS utifrån data från ENDEAVOR med exponentialfunktionen.

OS är inte statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna. I EMA:s utvärderingsrapport beskrivs skillnaden i OS mellan behandlingsarmarna som en "clear trend" mot en bättre effekt. En metaanalys som är baserad på 153 studier har identifierat en prognostisk relation mellan PFS och OS inom multipelt myelom¹⁸. Mot bakgrund av detta utgår TLV från att det finns en skillnad i överlevnad mellan Kyprolis och Velcade.

Under det första året finns ingen märkbar skillnad mellan behandlingsalternativen vad gäller OS. I Kaplan-Meier-kurvorna är det tydligt att avståndet mellan kurvorna ökar efter ett år. Det finns därför skäl till att modellen uppvisar en effektskillnad först efter tolv månader. Däremot finns det inte belägg för att ha en lägre risk för död efter behandling med Kyprolis jämfört med

¹⁶ Myelom. Nationell rapport för anmälningar 2008-2013 och ett-årsuppföljning av 2008-2012 från nationellt kvalitetsregister för myelom. December 2015. www.sfhem.se/upl/files/123458.pdf

¹⁷ Kumar SK et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2013;28(5):1122-1128.

¹⁸ Félix J et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 2013;13:122

efter behandling med Velcade i varje period upp till 30 år från initiering av behandling. Företaget vill framhålla andra kliniska studier och långsiktiga uppföljningsstudier som stöd för antagandet¹⁹. De studierna ger dock varken något stöd för en konstant hasardkvot eller är i närheten av att vara så långa som modellens tidshorisont. Median behandlingstid är 9,2 månader för Kyprolis. Vid månad 42 är det mycket få uppföljningsbara patienter kvar i ENDEAVOR. Det finns vaga grunder för att patienter som lever bortom månad 42 fortfarande bortom den tidshorisonten har en lägre sannolikhet att avlida om de behandlades med Kyprolis jämfört med de som behandlades med Velcade. I vilken utsträckning det fortfarande finns en behandlingseffekt som manifesteras i en hasardkvot för OS mellan noll och ett bortom uppföljningstiden är oerhört svårt att uppskatta. TLV antar att det finns en kvardröjande effekt genom att hasardkvoten för OS under ett år (från månad 43 till 54) går mot 1.

I figur 4a och 4b ovan jämförs de antaganden om överlevnad bortom studiedata som företaget respektive TLV gör.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikterna vid behandlingsstart tar sin grund i en nederländsk avhandling²⁰ i vilken EQ-5D användes som metod. Genom en publicerad algoritm har företaget även omvandlat data från ENDEAVOR över det cancerspecifika måttet EORTC QLQ till EQ-5D²¹. I den publicerade algoritmstudien utgörs underlaget av patienter med multipelt myelom. Med en regressionsmodell har företaget analyserat i vilken utsträckning progression minskar den hälsorelaterade livskvaliteten. Minskningen av den hälsorelaterade livskvaliteten relaterad till progression är i ENDEAVOR 0,076. Enligt företagets regressionsanalys är livskvaliteten högre för patienterna i Kyprolisarmen jämfört med patienter i Velcdearmen. Detta antas gälla hela modellens tidshorisont (30 år). Den hälsoekonomiska modellen antar för Kyprolis nyttovikterna 0,818 i progressionsfritt tillstånd och 0,742 i progression. Motsvarande för Velcade är i modellen 0,791 och 0,715.

I analysen görs avdrag för nyttoförluster till följd av biverkningar av grad 3 eller mer som varierar mellan behandlingsarmarna.

TLV:s bedömning: Nyttovikten i det progressionsfria stadiet (0,818) är iögonfallande hög. Datan kommer från en studie som avser 48 patienter som samtliga är yngre än 66 år, nydiagnostiserade och som svarat på intensiv kemoterapi. Den genomsnittliga normalfriska svenska populationen i relevant ålder uppvisar inte högre nyttovikter (0,8 i ålder 60-69 år, 0,79 i ålder 70-79 år)²². I ENDEAVOR hade patienterna vid studiens start en hälsorelaterad livskvalitet på 0,727 mätt med EORTC QLQ omvandlad till EQ-5D. I EMA:s utvärderingsrapport framgår att den hälsorelaterade livskvaliteten inte stiger från studiestart för något av läkemedlen. Flera studier över hälsorelaterad livskvalitet gjorda under senare tid visar lägre nyttovikter för multipelt myelom än de som är använda i den hälsoekonomiska analysen²³.

¹⁹ Richardson PG et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498.

Richardson PG et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110(10):3557-3560

Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma 2007;2123-2132.

Dimopoulos MA et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(11):2147-2152.

Félix J et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 2013;13(1):122.

Kumar SK et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2013;28(5):1122-1128.

²⁰ Segeren CM et al. High-dose therapy and quality of life in newly diagnosed multiple myeloma. ur Segeren CM. Intensive therapy in multiple myeloma. 2002 (thesis)

²¹ Proskorovsky I et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014;12:35

²² Burström K et al. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D Qual of life res 2001;10:621-35

²³ Ramsenthaler C et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer* 2016;16:427

Den skillnad i nyttovikt som företaget hävdar finns mellan läkemedlen i den hälsoekonomiska modellen finns det endast delvis stöd för i data från ENDEAVOR. Enbart i slutet av ENDEAVOR var skillnaden mellan läkemedlen större än minimal important difference (MID), det vill säga kliniskt signifikant.

TLV antar därför nyttovikten 0,727 för progressionsfritt tillstånd för patienter som använder Kyprolis+dexametason. För patienter som använder Velcade+dexametason har TLV samma nyttovikt under de första 12 cyklerna. Därefter är nyttovikten 0,7 vilket är i enlighet med den skillnad som företaget har beräknat. Dessutom var skillnaden mellan behandlingsarmarna under en stor del av det progressionsfria tillståndet inte kliniskt relevant. Från cykel 12 antar TLV att det finns en skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan produkterna som är så stor som företaget har redovisat. Efter progression finns det inte medicinska skäl att under hela uppföljningstiden anta att den hälsorelaterade livskvaliteten är högre för patienter som har behandlats med Kyprolis jämfört med patienter som har behandlats med Velcade. TLV använder nyttovikten 0,646 för båda behandlingsarmarna efter progression, vilket motsvarar den skillnad mellan progressionsfrihet och progression som uppmättes i ENDEAVOR med EORTC QLQ omvandlad till EQ-5D.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som används i utvärderingen för Kyprolis är 11 546,51 kronor per förpackning (60 mg). De mindre förpackningarna (10 mg och 30 mg) har motsvarande pris per mg som den stora förpackningen. Med tanke på användningen i ENDEAVOR innebär det en kostnad per månad vid rekommenderad dos om [-----] kronor den första månaden och [-----] kronor följande månader. Dosintensiteten i ENDEAVOR var 89 procent, vilket månadskostnaden anpassas efter. Företaget har dock inte adderat någon kostnad för kassation.

Velcade kostar enligt företagets beräkningar [-----] kronor per månad. Inte heller i denna kostnad är kassation inräknad.

Kostnaden för dexametason, vilket administreras till båda behandlingsarmarna i lika stor omfattning, är 500 kronor per behandlingscykel.

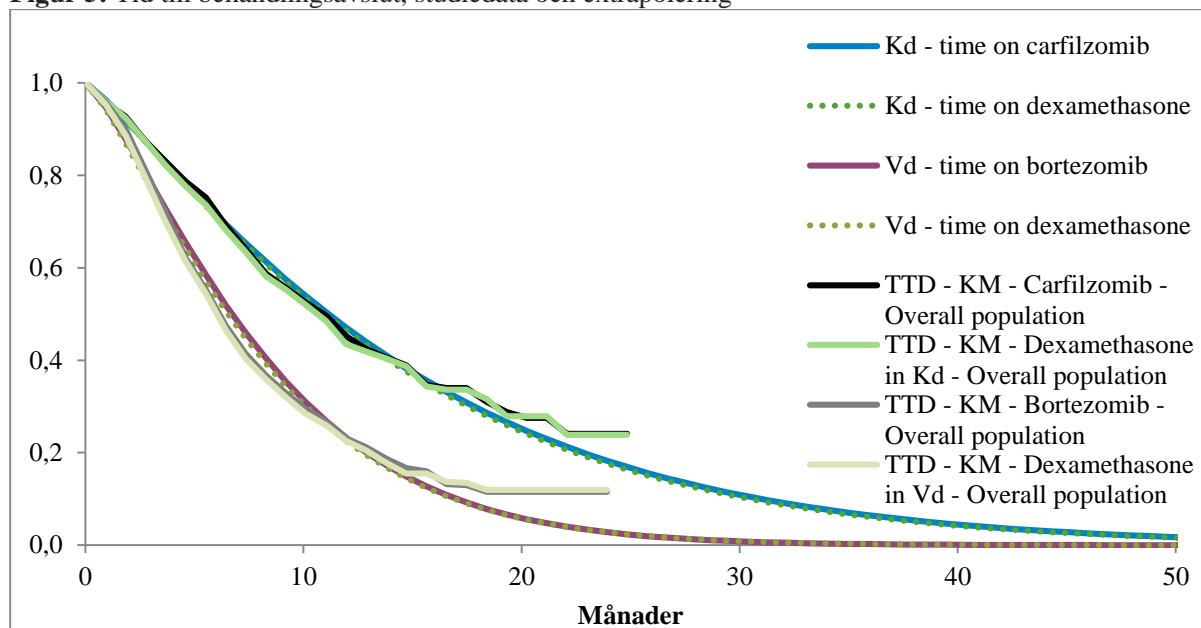
Patienter i Kyprolisarmen behandlas längre än patienter i Velcadearmen. Tid till behandlingen avslutas följer i modellen mönstret i ENDEAVOR med en extrapolering med Weibullfunktion (se figur 5). Tid till behandling avslutas är i modellen oberoende av, och i genomsnitt kortare än, tid till progression.

Delforge M et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 2015;100:826-833

Proskorovsky I et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014;12:35

Acaster S et al. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 2013;21:599-607

Figur 5: Tid till behandlingsavslut, studiedata och extrapolering



TLV:s bedömning: Kyprolis är en infusionslösning som doseras efter kroppsstorlek. Enligt en brittisk studie är den genomsnittliga kroppsytan för cancerpatienter 5 procent lägre för män och 1,8 procent lägre för kvinnor jämfört med den genomsnittliga befolkningen. En rimlig slutsats är därför att läkemedelskostnaden ur den här aspekten är något för högt räknad. I stället för 1,9 m² kroppsytan är 1,84 m² en bättre uppgift.

För både Kyprolis och Velcade ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart. Allt oanvänt innehåll ska kasseras efter varje infusion. För en patient med en kroppsytan om 1,84m² innebär underhållsdosen 56 mg/m² en åtgång om cirka 100 mg. Kyprolis finns i förpackningarna 60, 30 och 10 mg. En viss kassation för Kyprolis går inte att undvika om patienten inte ska få lägre dos än optimalt. Om inte vissa patienter får en lägre dos än optimalt kommer inte, trots introduktionen av nya flaskor, kassation att kunna undvikas vid behandling med Kyprolis. TLV har i sin beräkning ökat läkemedelskostnaden för Kyprolis med fem procent för att ta hänsyn till kassation. Velcade finns endast i en förpackning. Det är rimligt att utgå från att en förpackning används vid varje administrering av Velcade.

Enligt den godkända doseringen för Velcade rekommenderas att patienter som svarar men inte uppnår fullständig remission ska få totalt 8 behandlingscykler, där varje cykel är tre veckor. I ENDEAVOR behandlas patienterna till progression. Kostnaderna för Velcade kan därmed vara överskattade. TLV utgår dock från att även med Velcade sker behandling till progression eller toxicitet.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Annan läkemedelsbehandling efter progression på Kyprolis eller Velcade ingår som en kostnad i modellen för 65,5 procent av patienterna. Omfattningen av denna utgår från ENDEAVOR och en europeisk undersökning. Efterföljande behandling ges i samma omfattning och under lika lång tid i de båda behandlingsarmarna.

Det tillkommer administreringskostnader för både Kyprolis och Velcade. Kyprolis ges som infusion under som mest 30 minuter. Velcade injiceras intravenöst eller subkutant, vilket tar några sekunder. Företaget har antagit att kostnaden är 3 088 kronor per administrering för Kyprolis och 1 823 kronor per administrering för Velcade.

Monitoreringskostnaderna bygger på en undersökning som företaget gjort bland svenska experter om vilka vårdresurser som används pre- och postprogression. Svenska landstingsprislistor har sedan utgjort bas för enhetskostnaden. De är inte högre eller lägre per tidsenhet beroende på vilken behandling man får. Kostnaden i Kyprolisarmen blir dock högre till följd av den senarelagda progression och ökade överlevnad som modellen ger som resultat. Utöver en fast kostnad per månad tillkommer en engångskostnad för vård i livets slutskede som är lika stor i båda armarna.

Kostnader för behandling av biverkningar av grad 3 och 4 ingår i modellen. Enhetskostnaderna är hämtade från landstingsprislistor. Kostnaderna för biverkningar är högre i Kyprolisarmen, men inte i sådan omfattning att det påverkar resultaten i någon nämnvärd utsträckning.

TLV:s bedömning: TLV har inga invändningar mot företags antagna administreringskostnader. TLV bedömer att övriga vårdkostnader bortsett från administreringskostnaderna i detta fallet inte påverkar modellens resultat och har därför inte granskats närmare.

3.2.3 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i modellen.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företagets antaganden är redovisade i detalj på föregående sidor. De mest centrala antagandena som analysen Kyprolis+dexametason vs Velcade+dexametason bygger på är:

- Patienterna har samma bakgrundsdata som i ENDEAVOR (medianålder 65 år).
- Hasardkvot för OS (Kyprolis vs Velcade) är 0,99 månad 0-12 och 0,66 därefter under hela modellens tidshorisont.
- Hasardkvot för PFS (Kyprolis vs Velcade) är 0,54 månad 12 och 0,28 därefter.
- Nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är för Kyprolis 0,818 i progressionsfritt tillstånd och 0,742 i progression. Motsvarande för Velcade är 0,791 och 0,715.
- Kroppsyta = 1,9 m².
- Ingen läkemedelskassation

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 2. Resultat i företagets grundscenario i ett 30-årigt perspektiv, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Kyprolis+ dexametason	Velcade+ dexametason	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad, Kyprolis eller Velcade	1 647 062	304 742	1 342 320
Övriga sjukvårdskostnader	810 867	664 811	146 056
Kostnader, totalt	2 457 929	969 553	1 488 376
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	2,31	1	1,31
Levnadsår (odiskonterat)	9,4	6,41	2,96
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	5,46	3,78	1,68
Kostnad per vunnet levnadsår			760 065
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			885 855

4.2 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Extrapolering av OS sker med statistisk exponentialfunktion utifrån data från ENDEAVOR.
- Hasardkvoten för OS (Kyprolis vs Velcade) är 0,99 månad 0-12, 0,66 månad 13-42, går mot 1 månad 43-54 och är därefter 1 under modellens återstående tidshorisont.
- Hasardkvoten för PFS (Kyprolis vs Velcade) är 0,53 under hela tidshorisonten.
- Nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är för båda behandlingsarmarna 0,727 under större delen av det progressionsfria tillståndet och 0,646 i progression. Från cykel 12 av det progressionsfria tillståndet antas en skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan behandlingsarmarna till fördel för Kyprolis+dexametason.
- Kroppsyta = 1,84 m².
- Läkemedelskassation ingår.

4.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 3. Resultat i TLV:s grundscenario i ett 30-årigt perspektiv, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Kyprolis+ dexametason	Velcade+ dexametason	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad, Kyprolis eller Velcade	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			3 299 539

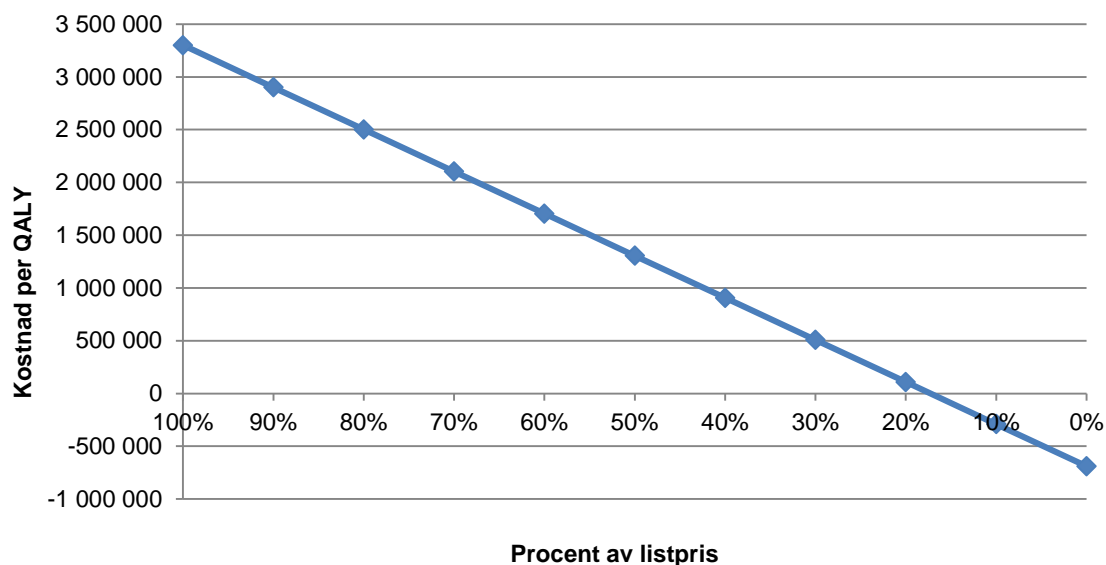
4.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 4. Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser			+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		[-----]	[-----]	3 300 000
Total överlevnad	Ingen skillnad mellan Kyprolis och Velcade	[-----]	[-----]	20 900 000
	HR= 0,99 månad 1-12 0,66 månad 13-42 0,83 månad 43-96 1,00 månad 97 och framåt	[-----]	[-----]	2 670 000
	Extrapolering med Weibull-funktion	[-----]	[-----]	3 500 000
	Extrapolering med log-logistisk funktion	[-----]	[-----]	2 450 000
	Extrapolering med CPRD	[-----]	[-----]	2 160 000
	Progressionsfri överlevnad	HR= 0,54 månad 1-12 0,28 månad 13 och framåt	[-----]	[-----]

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figur 6. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer i förhållande till listpris



4.2.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i modellen är mycket hög, främst beroende på okunskap om framtida överlevnad för patienter som har behandlats med Kyprolis jämfört med patienter som har behandlats med Velcade.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar den fullskaliga försäljningen av Kyprolis i kombinationen med dexametason till [-----] kronor per år.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Enligt TLV:s kännedom finns ingen final utvärdering publicerad av Kyprolis i kombination med enbart dexametason från något annat land som innefattar en vägning av kostnader och effekter. NICE har publicerat en preliminär version.

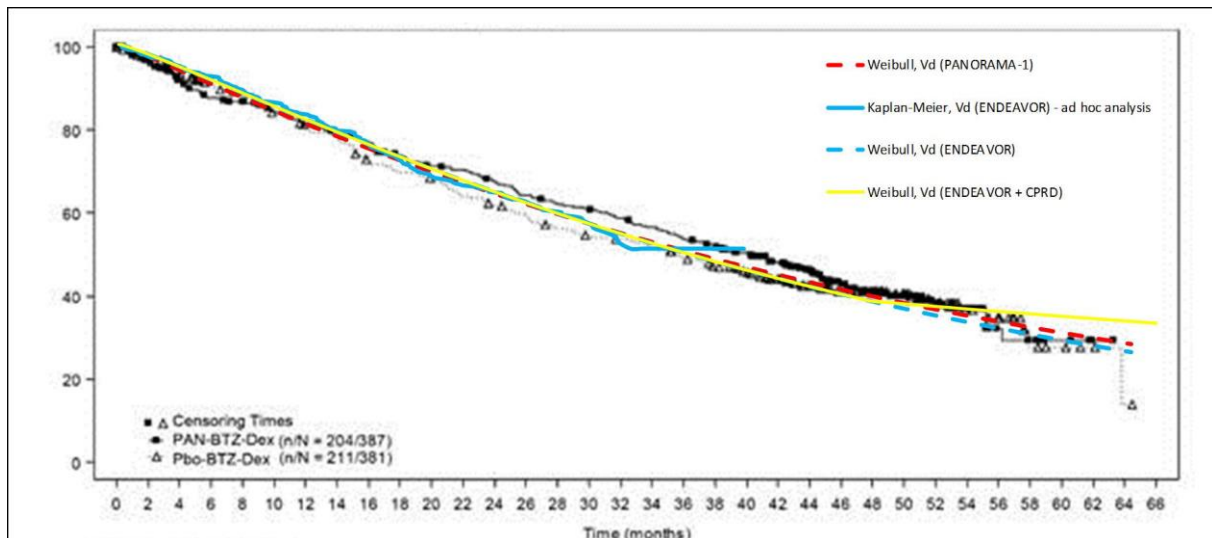
6 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

7 Bilaga 1. Kompletterande figurer

Figur 7. Total överlevnad (OS). Jämförelse mellan extrapolering av Velcade+dexametason från ENDEAVOR med Velcade+dexametason i PANORAMA 1.



Källa: Företagets bearbetning av resultat från:

-Dimopoulos M et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27-38

-San Miguel J et al. Final analysis of overall survival from the phase 3 PANORAMA 1 trial of panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. 57th Annual meeting and exposition of the American Society of Hematology 2015

Figur 8. OS i Orlowski et al.



Källa: Orlowski RZ et al. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2016;122(13):2050-6